

Современные методологические подходы к изучению роли нейромедиаторов в патогенезе хронических воспалительных заболеваний кожи, сопровождающихся зудом

В.В. Чикин, Л.Ф. Знаменская, О.Р. Катунина, А.Н. Львов, Н.В. Фриго, Л.А. Иноятова

Modern methods and approaches to studying the role of neurotransmitters in the pathogenesis of chronic inflammatory skin diseases accompanied with itching

V.V. CHIKIN, L.F. ZNAMENSKAYA, O.R. KATUNINA, A.N. LVOV, N.V. FRIGO, L.A. INOYATOVA

об авторах:

В.В. Чикин — к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Л.Ф. Знаменская — к.м.н., заведующая отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

О.Р. Катунина — к.м.н., заведующая отделением патоморфологии Лабораторного центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

А.Н. Львов — д.м.н., заместитель директора по научно-клинической работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Н.В. Фриго — д.м.н., заместитель директора по научно-образовательной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Л.А. Иноятова — аспирант ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Рассмотрены современные методологические подходы к изучению роли нейромедиаторов и их рецепторов в патогенезе хронических воспалительных заболеваний кожи, сопровождающихся зудом: атопического дерматита и псориаза. Охарактеризованы возможности методов исследования *in vitro* с использованием культур клеток и молекулярно-генетических подходов к определению патогенетической значимости нейромедиаторов при этих заболеваниях. Показано значение методов исследования *in vivo*, в том числе с использованием экспериментов на животных моделях. Представлена практическая значимость изучения патогенетической роли нейромедиаторов при псориазе и атопическом дерматите, заключающаяся в выявлении мишеней для создания новых методов терапии хронических воспалительных дерматозов.

Ключевые слова: **нейромедиаторы, псориаз, атопический дерматит, зуд, методы изучения.**

The authors describe modern methods and approaches to studying the role of neurotransmitters and their receptors in the pathogenesis of chronic inflammatory skin diseases accompanied with itching: atopic dermatitis and psoriasis. They also describe the potential of *in vitro* study methods with the use of cell cultures and molecular and genetic approaches to the determination of the pathogenetic significance of neurotransmitters in case of these diseases. The authors show the importance of *in vivo* study methods including those with the use of animal model experiments. They emphasize the practical importance of studying the pathogenetic role of neurotransmitters in case of psoriasis and atopic dermatitis, which involves the determination of targets for developing new methods of treatment for chronic inflammatory dermatoses.

Key words: **neurotransmitters, psoriasis, atopic dermatitis, itching, study methods.**

■ Среди множества заболеваний кожи особое значение для клинической дерматологии имеют хронические воспалительные дерматозы, к которым относятся атопический дерматит и псориаз. Значимость их для общества определяется прежде всего их высокой распространенностью. Так, атопическим дерматитом страдают 10—20% детей и до 3% взрослых, причем в последние десятилетия отмечается возрастание заболеваемости, особенно у жителей городов [1—3]. Примерно у 3% населения встречается псориаз [4]. Высокая распространенность этих заболеваний, хроническое рецидивирующее течение, существенное нарушение качества жизни пациентов при отсутствии возможности полного излечения являются серьезной проблемой как для врачей, так и для больных.

Лечение хронических воспалительных заболеваний кожи до настоящего времени представляет собой трудную задачу. Несмотря на то что достижения фармакологии наполнили арсенал современного врача эффективными терапевтическими средствами, существующие методики во многом являются несовершенными. Одним из главных недостатков современных терапевтических средств является кратковременность их эффекта, что не позволяет достичь длительной ремиссии и приводит к быстрому наступлению рецидива заболевания.

Больные с хроническими воспалительными заболеваниями кожи в большинстве случаев нуждаются в назначении комплексной терапии, подразумевающей одновременное назначение нескольких лекарственных препаратов и/или методов лечения. Данное обстоятельство отражает несовершенство представлений о патогенезе этих болезней, о причинно-следственных связях между патогенетическими факторами, силе и направленности этих связей.

В число наиболее значимых и трудно купируемых проявлений хронических воспалительных дерматозов входит зуд, который является одним из факторов, существенно снижающих качество жизни больных. При псориазе от зуда страдают до 89,2% больных [5, 6]. Сравнительные исследования показывают, что у больных атопическим дерматитом по сравнению с больными псориазом зуд выражен в большей степени и является одним из ведущих симптомов заболевания [7]. Патогенетические основы появления зуда как при псориазе, так и при атопическом дерматите остаются во многом неизученными, что ограничивает возможность разработки терапевтических средств и методов воздействия на механизмы возникновения зуда и вызывает необходимость поиска новых патогенетически значимых терапевтических мишеней.

Одной из современных концепций патогенеза хронических воспалительных заболеваний кожи является нарушение иммунного реагирования. Псориаз характеризуется Th1-клеточными реакциями и преобладанием продукции соответствующих Th1-цитокинов [8]. Для ато-

пического дерматита характерны Th2-клеточные реакции и продукция Th2-цитокинов [9]. В последнее время и при псориазе, и при атопическом дерматите большое значение уделяется изучению функций Th17-лимфоцитов и цитокинов Th17-оси: интерлейкинов-17 и -23 [9—11]. К числу наиболее эффективных средств лечения псориаза в настоящее время относят ряд препаратов, способных блокировать эффекты провоспалительных цитокинов [12].

К настоящему времени известно, что формирование и течение иммунных реакций находятся во взаимосвязи с функционированием нервной системы, что особенно характерно для заболеваний кожи, сопровождающихся зудом. Поэтому в патогенезе хронических воспалительных дерматозов важная роль придается нейроиммунологическим взаимодействиям [13, 14].

Функциональной основой нейроиммунного контроля воспалительных реакций в коже служат взаимодействия нервных С-волокон, являющихся окончаниями чувствительных нервов, и клеток кожи, как резидентных, так и мигрирующих в нее в процессе воспаления. Возможны два варианта влияния С-волокон на течение воспаления: прямые контакты нервных окончаний с клетками и выделение ими веществ, модулирующих функции клеток кожи [13, 15—17]. Биологическими молекулами, осуществляющими эти взаимодействия, являются нейромедиаторы, которые не только способны влиять на течение воспалительных реакций, но и выступают также в качестве медиаторов зуда [18]. При этом структурой, ответственной за восприятие пруритогенных стимулов, приводящих к формированию ощущения зуда, являются именно чувствительные С-волокна [19]. Регулирование взаимодействия между нервными волокнами и клетками кожи, а также воздействия нейромедиаторов на соответствующие рецепторы может оказать влияние на течение воспалительного процесса в коже, что позволяет рассматривать нейромедиаторы и их рецепторы в качестве перспективных терапевтических мишеней при дерматозах, сопровождающихся зудом.

С целью идентификации патогенетически значимых нейромедиаторов и их рецепторов необходимо осуществить: качественное и количественное определение нейромедиаторов и их рецепторов в биологических средах; регистрацию эффектов нейромедиаторов в органах-мишенях; оценку направленности и силы этих биологических эффектов.

Для уточнения роли нейромедиаторов в патогенезе заболеваний кожи необходимо также определение динамики их содержания в органах-мишенях в зависимости от течения заболевания, выявление факторов, влияющих на их содержание, и факторов, способных потенцировать или, наоборот, минимизировать их эффекты. Кроме того, важен выбор маркеров, указывающих на эффекты нейромедиаторов в органе-мишени, т. е. в коже.

Определение содержания нейромедиаторов возможно осуществлять в различных биологических средах. Течение воспалительного процесса в органе-мишени сопровождается разнонаправленными изменениями содержания биологически активных молекул, в том числе нейромедиаторов. Очевидно, что определение содержания нейромедиаторов в различных отделах кожи — дерме и эпидермисе наиболее полно отражает влияние этих веществ на патологический кожный процесс. В то же время кожа не является единственным биологическим субстратом, содержание нейромедиаторов в котором может служить маркером активности воспалительного процесса. Показано, что с активностью воспаления при atopическом дерматите коррелирует содержание фактора роста нервов (ФРН) в крови [20—22]. Таким образом, кровь также может служить субстратом, позволяющим оценить связь между развивающейся воспалительной реакцией в коже и уровнем продукции нейромедиаторов.

Существующие в настоящее время лабораторные методы исследования позволяют определять содержание нейромедиаторов в биосубстратах как качественно — путем выявления присутствия молекул вещества в изучаемом образце, так и количественно — путем измерения содержания молекул вещества в биологическом образце. Так, экспрессия в коже нейропептидов, как и многих других молекул, может быть визуализирована с помощью иммуногистохимических методов исследования [23]. С помощью иммунофлюоресцентного метода исследования удалось выявить контакты нервных волокон и тучных клеток [24]. Для определения нейромедиаторов в крови использовался иммуноферментный анализ [25]. Экспрессия ряда молекул может быть определена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [26].

Определение содержания нейромедиаторов в коже или в крови больных, выявление динамики его колебаний в ходе воспалительного процесса в коже, сравнение с соответствующими показателями у здоровых лиц являются средством, указывающим лишь на возможное патогенетическое значение этих веществ при псориазе, atopическом дерматите или ином воспалительном дерматозе. Для более точного определения роли нейромедиаторов в патогенезе хронических воспалительных дерматозов необходима регистрация их эффектов, что возможно путем проведения различных исследований *in vitro* и *in vivo* преимущественно с использованием экспериментальных животных моделей.

Исследования с использованием клеточных культур позволяют выявить источники нейромедиаторов в коже, возможное влияние нейромедиаторов на развитие и течение воспалительной реакции. Оказалось, что продукция нейромедиаторов может осуществляться не только компонентами нервной систе-

мы, но и кератиноцитами, тучными клетками, лимфоцитами [13, 27—32].

В основе экспериментальных исследований, направленных на идентификацию эффектов нейромедиаторов в коже, лежит регистрация событий, происходящих после добавления в культуру клеток определенных веществ. Так, в исследованиях Y. Miyazaki и соавт. было обнаружено, что субстанция Р способна индуцировать длительное повышение экспрессии молекулы адгезии Р-селектина в культуре эндотелиальных клеток капилляров дермы человека. Известно, что Р-селектин способствует развитию воспаления, участвуя в процессе миграции лейкоцитов в очаг воспаления [33]. Исследованиями K. Quinlan и соавт. было доказано, что при культивировании эндотелиальных клеток в присутствии субстанции Р повышается экспрессия ими молекул межклеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 [34, 35]. Культивирование кератиноцитов в присутствии субстанции Р позволило J. Vias и соавт. идентифицировать способность этого нейропептида к индукции экспрессии ICAM-1 кератиноцитами [36].

Кроме того, эксперименты с культурами клеток позволили определить такие провоспалительные эффекты субстанции Р, а также вазоинтестинального пептида и соматостатина, как индукция дегрануляции тучных клеток с выделением ими гистамина и фактора некроза опухоли- α [37, 38]. Тем самым стимуляция тучных клеток субстанцией Р приводит к модификации клеточных функций на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, примером чего являются синтез и секреция цитокинов [39]. Экспериментально показано, что выделение пептидов из нервных окончаний может инициировать или усиливать воспаление в результате их воздействия на тучные клетки кожи [24].

В то же время важно не только выявить возможные пути влияния нейромедиаторов на развитие воспаления, но и знать те звенья цепи патогенеза хронических воспалительных дерматозов, которые не находятся под влиянием нейромедиаторов. Например, установлено, что на антигенпредставляющую способность клеток Лангерганса эпидермиса субстанция Р действия не оказывает [40, 41]. Вместе с тем культивирование клеток Лангерганса в присутствии пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), показало влияние этого нейропептида на поляризацию реакций Т-клеточного иммунитета. Оказалось, что в присутствии CGRP способность антигенпредставляющих клеток представлять антиген Th2-клеткам повышается, а Th1-клеткам — снижается. Если стимуляция клеток Лангерганса интерфероном- γ приводила к повышению продукции цитокинов и хемокинов Th1-типа, то в присутствии CGRP происходило ингибирование стимулированной продукции цитокинов и хемокинов Th1-типа [42]. Следовательно, нейромедиаторы об-

ладают индивидуальными эффектами и способны влиять лишь на отдельные элементы воспалительного каскада, что следует учитывать при планировании вмешательств в нейроиммунологические взаимодействия во время воспаления в коже.

Важным структурным элементом, участвующим в нейроиммунологических взаимодействиях, являются окончания чувствительных нервов кожи — С-волокон, ответственных за восприятие зуда и являющихся одним из источников различных нейромедиаторов в коже. Значение иннервации кожи для развития и поддержания воспалительной реакции подтверждается экспериментами, показавшими, что рост аксонов симпатических нейронов, культивировавшихся совместно с клетками-гомологами тучных клеток и фибробластами, направлен в сторону линии клеток, подобных мастоцитам. В последующем рост аксонов симпатических нейронов приводил к формированию и длительному сохранению контактов с клетками, подобными мастоцитам, что удалось обнаружить с помощью световой и электронной микроскопии [43]. При этом исследования культуры нейронов дорсального ганглия спинного мозга мышей, через который передаются прuritогенные сигналы в головной мозг, показали, что ветвление аксонов этих нейронов вызывалось добавлением в среду ФРН [44].

Эксперименты с преобразованиями в культуре клеток в присутствии исследуемого вещества могут быть усложнены добавлением других факторов, способных модифицировать эффекты исследуемого вещества. Так, эффект ветвления аксонов нейронов, вызванный воздействием ФРН, мог быть блокирован добавлением антител к этому фактору. Однако при дальнейшем усложнении эксперимента, когда нейроны дорсального ганглия спинного мозга культивировались вместе с эозинофилами, добавление антител к ФРН не блокировало ветвления аксонов [44].

Научно-технический прогресс, достигнутый за последнее десятилетие, позволяет применить для изучения роли нейромедиаторов в патогенезе атопического дерматита и псориаза молекулярно-генетические подходы. Использование таких подходов дает возможность определять содержание изучаемых молекул в биологической среде. В экспериментах *in vitro* методом ПЦР в реальном времени показано, что в присутствии CGRP происходит подавление транскрипции гена *Tnfa* и экспрессии провоспалительного белка фактора некроза опухоли- α , чем объясняется иммуносупрессия, индуцируемая CGRP [45]. Однако важность генетических подходов не ограничивается идентификацией изучаемых веществ; они также позволяют определить участие полиморфизмов генов, кодирующих элементы системы нейромедиаторов, в патогенезе хронических воспалительных заболеваний кожи. Так, показана ассоциация между вариантом гена белка-переносчика серотонина с 10 копиями

в интроне 2 *STin2* и обострениями атопического дерматита вследствие стресса [46].

Выявление противовоспалительных свойств у нейромедиатора CGRP позволяет говорить, что в системе нейроиммунологических взаимодействий присутствуют не только медиаторы, усиливающие воспаление, но и молекулы, способные это воспаление ограничивать. В связи с этим, выбирая для терапевтического воздействия принадлежащие к этой системе мишени, важно принимать во внимание направленность эффекта нейромедиатора, а также факторы, способные повлиять на его эффект.

В то же время известны ограничения экспериментов *in vitro* на клеточных культурах, из которых наиболее важным является невозможность полного сопоставления результатов, полученных *in vitro*, с процессами, происходящими в целостном организме. В связи с этим наряду с исследованиями *in vitro* для изучения роли нейромедиаторов в патогенезе хронических воспалительных дерматозов могут быть использованы экспериментальные животные модели. Известна мышиная модель атопического дерматита NC/Nga [47, 48]. Мыши линии NC/Nga были выведены в 1957 г. в Японии и характеризуются рядом клинико-лабораторных признаков, присущих атопическому дерматиту: развивающимся в возрасте 8 нед. дерматитом, сухостью кожи, гиперпродукцией IgE, интерлейкинов-4 и -5 [49]. В экспериментах для изучения эффектов нейромедиаторов могут быть использованы и другие линии животных. Например, отрицательным моментом использования в экспериментах мышей линии NC/Nga является необходимость сбривания шерсти у животных перед началом эксперимента, что сопровождается травмированием кожного покрова и может повлиять на результаты исследования, причем в последующем шерсть снова отрастает. В связи с этим для изучения прuritогенных эффектов серотонина и субстанции P были использованы безволосые мыши линии HR-1, которым нейромедиаторы вводили внутрикожно [50]. Введение изучаемых нейромедиаторов животным моделям позволяет более точно оценить биологические эффекты этих веществ.

Наряду с изучением эффектов нейромедиаторов с помощью экспериментальных животных моделей ведется поиск веществ, способных их блокировать. Так, была показана эффективность препарата BILF 1149 CL, являющегося антагонистом рецепторов субстанции P NK1, при дерматите, вызванном у мышей NC/Nga пикрилхлоридом [51].

Исследования *in vivo* с использованием экспериментальных животных моделей позволяют учитывать роль важных провоцирующих факторов в патогенезе воспалительных заболеваний кожи. Так, известна провоцирующая роль стрессорных факторов в развитии обострений и рецидивов атопического дерматита и псориаза [52—54]. Исследования *in vivo* дают

возможность раскрыть связь стрессорных факторов и воспаления, морфологическим субстратом которого являются нервная система и кожа, а реализуются эффекты стресса за счет нейроиммунологических взаимодействий. Например, было показано повышение экспрессии рецепторов серотонина 5-HT_{2A}R на нервных волокнах в коже мышей-модели атопического дерматита NC/Nga, причем на фоне стресса отмеченное повышение было значительно более выраженным [55].

Очевидность значения изучения рецепторов нейромедиаторов определяется их участием в формировании биологических эффектов этих молекул. Именно регуляция функционирования рецепторов дает возможность контроля клеточных функций. Важность рецепторов связана с тем, что на уровне рецептора мы сталкиваемся с разнообразными возможностями, которые регулируют взаимодействия лиганд — рецептор: количество рецепторов, их аффинность, десенситизация рецепторов, разобщение рецепторов и лигандов, эндоцитоз, рециклинг рецепторов или лизосомальный трафик. Кроме того, усиление сигнала от рецептора может происходить в результате активации вторичных передатчиков сигнала. Нарушение регуляции этих процессов может приводить к развитию заболевания или неконтролируемого воспаления. Например, нарушения выделения или деградации нейропептидов в процессе регуляции функционирования рецептора или во время передачи сигнала могут приводить к развитию нейрогенного воспаления, повышению сосудистой проницаемости, гипералгезии, аналгезии или зуду [39].

Выраженность эффектов нейромедиаторов в коже зависит от состояния одного из основных компонентов нейроиммунологической системы кожи — ее нервной сети как источника нейромедиаторов и основного элемента системы восприятия зуда. В связи с этим характеристика роли нейромедиаторов в патогенезе хронических воспалительных заболеваний кожи сопряжена с изучением факторов, влияющих на состояние нервной сети кожи. Разрастание нервных С-волокон происходит под стимулирующим влиянием ФРН, который связывается со своим рецептором TrkA на окончаниях С-волокон [56, 57]. Кроме того, методами иммуногистохимии, а также с помощью количественной ПЦР в реальном времени было показано, что вместе с ФРН разрастанию нервных волокон в коже способствует амфигулин [26].

В то же время обнаружены вещества, подавляющие рост нервных волокон в коже. К этим веществам относится семафорин-3А (Sema-3А) [58, 59]. Семафорин-3А (Sema-3А) является мощным ингибитором разрастания аксонов чувствительных нейронов, действующим на рецепторный комплекс нейропилин-1 (NRP-1)/плексин А1-4 [60, 61]. При снижении экспрессии Sema-3А С-волокна могут эктопически инвази-

ровать эпидермис, что имеет серьезное клиническое значение как при атопическом дерматите, так и при псориазе. Считается, что проникновение в эпидермис нервных С-волокон, реализующих ощущение зуда, и увеличение их числа могут вести к повышению чувствительности кожи к зуду при псориазе [62]. Предполагается, что при атопическом дерматите разрастание нервных С-волокон в эпидермисе под влиянием воздействия нейромедиаторов является важным фактором, участвующим в формировании сенситизации нервов, которая повышает чувствительность к воздействию прuritогенных факторов [63]. При этом эктопическая иннервация эпидермиса может запускать порочный круг зуд — расчесывание — зуд [64, 65].

Поскольку состояние чувствительной иннервации кожи способно отражать эффекты нейромедиаторов в коже, выявление плотности расположения нервов в коже, степени их ветвления и степени проникновения в эпидермис при заболеваниях кожи представляет важный элемент в изучении роли нейромедиаторов в развитии хронических воспалительных заболеваний. Это делает необходимой идентификацию нервных волокон в коже, для чего используется определение их маркеров, к которым относится белок PGP 9.5 [66].

Несмотря на то что большое количество разнообразных исследований проводится с использованием экспериментальных животных моделей, для изучения роли нейромедиаторов в патогенезе хронических воспалительных дерматозов возможно привлечение людей-добровольцев. Так, на основании изучения биопсийных образцов было показано значение эозинофилов для роста нервов кожи при атопическом дерматите [44]. Наконец, сопоставление уровня экспрессии молекул, участвующих в нейроиммунологических взаимодействиях в коже или крови больных, с показателями, характеризующими течение атопического дерматита или псориаза и указывающими на степень тяжести болезни, позволяет определить значимость этих биомолекул в патогенезе хронических воспалительных дерматозов.

Кроме того, лечение людей, страдающих зудом, по поводу других заболеваний некоторыми препаратами, влияющими на пептидергическую нервную систему, сопровождалось уменьшением зуда. Агонист серотонина — тандоспирона цитрат, обладающий антидепрессантным и анксиолитическим свойствами, был эффективен в лечении больных атопическим дерматитом [67]. Уменьшение зуда при различных заболеваниях отмечалось во время лечения селективными ингибиторами обратного захвата серотонина [68—71]. Селективный антагонист нейрокининового рецептора-1 (NK1R) высокой аффинности апрепитант, который разрабатывался как противорвотный препарат, оказался эффективным средством подавления зуда, в том числе и у больных атопическим дерматитом [72, 73].

Таким образом, для изучения роли нейромедиаторов в патогенезе хронических воспалительных заболеваний кожи, примером которых являются атопический дерматит и псориаз, необходим комплексный подход с использованием как методов исследования *in vitro* с применением культур клеток и молекулярно-генетических методов, так и исследований *in vivo*. Для изучения значения нейромедиаторов в коже как в сложном многофункциональном органе требуется не только идентификация самих нейромедиаторов, но и выявление факторов, модулирующих их эф-

фект, и определение маркеров, позволяющих оценить эффекты нейромедиаторов. Способность ряда препаратов, влияющих на пептидергические механизмы передачи сигнала, уменьшать проявления зуда позволяет считать, что фармакологическое вмешательство в нейроиммунологические взаимодействия как важное звено патогенеза хронических воспалительных заболеваний кожи при условии точного определения мишеней для воздействия может стать эффективным средством терапии этих заболеваний, способным купировать зуд. ■

Литература

- Schmid-Grendelmeier P., Simon D., Simon P. et al. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001; 56: 841—849.
- Wüthrich B., Cozzio A., Röll A. et al. Atopic eczema: genetics or environment? *Ann Agric Environ Med* 2007; 14: 195—201.
- Wüthrich B., Schmid-Grendelmeier P. The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the "IgE-associated" ("extrinsic") and the nonallergic ("intrinsic") AEDS. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003; 13: 1—5.
- Nestle F.Q., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 469—509.
- Prignano F., Ricceri F., Pescitelli L., Lotti T. Itch in psoriasis: epidemiology, clinical aspects and treatment options. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2009; 2: 9—13.
- Reich A., Hrehorow E., Szepletowski J.C. Pruritus is an important factor negatively influencing the well-being of psoriatic patients. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 257—263.
- O'Neill J.L., Chan Y.H., Rapp S.R., Yosipovitch G. Differences in itch characteristics between psoriasis and atopic dermatitis patients: results of a web-based questionnaire. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 537—540.
- Schon M.P., Boehncke W.H. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1899—1912.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010; 22: 125—137.
- Nickoloff B.J., Xin H., Nestle F.O., Qin J.Z. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 568—573.
- Yamanaka K., Mizutani H. The role of cytokines/chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol* 2011; 41: 80—82.
- Johnson-Huang L.M., Lowes M.A., Krueger J.G. Putting together the psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies. *Diseases Models & Mechanisms* 2012; 5: 423—433.
- Shepherd A.J., Downing J.E.G., Miyan J.A. Without nerves, immunology remains incomplete — in vivo veritas. *Immunology* 2005; 116: 145—163.
- Tausk F., Elenkov I., Moynihan J. Psychoneuroimmunology. *Dermatol Ther* 2008; 21: 22—31.
- Jarvikallio A., Harvima I.T., Naukkarinen A. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and nummular eczema. *Arch Dermatol Res* 2003; 295: 2—7.
- Raap U., Kapp A. Neuroimmunological findings in allergic skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 419—424.
- Buddenkotte J., Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy* 2010; 65: 805—821.
- Potenzieri C., Udem B.J. Basic mechanisms of itch. *Clin Exp Allergy* 2012; 42 (1): 8—19.
- Schmelz M., Schmidt R., Bickel A. et al. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997; 17: 8003—8008.
- Toyoda M., Nakamura M., Makino T. et al. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 71—79.
- Masahiko T. Useful therapeutic markers of atopic dermatitis: neurogenic factors. *Skin Research* 2005; 4 (Suppl 5): 87—93.
- Dou Y.C., Hagströmer L., Emtestam L., Johansson O. Increased nerve growth factor and its receptors in atopic dermatitis: an immunohistochemical study. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 31—37.
- Kleyn C.E., Schneider L., Saraceno R. et al. The effects of acute social stress on epidermal Langerhans' cell frequency and expression of cutaneous neuropeptides. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1273—1279.
- Botchkarev V.A., Eichmüller S., Peters E.M.J. et al. A simple immunofluorescence technique for simultaneous visualization of mast cells and nerve fibers reveals selectivity and hair cycle-dependent changes in mast cell-nerve fiber contacts in murine skin. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 292—302.
- Hodeib A., El-Samad Z.A., Hanafy H. et al. Nerve growth factor, neuropeptides and cutaneous nerves in atopic dermatitis. *Indian J Dermatol* 2010; 55 (2): 135—139.
- Tominaga M., Ozawa S., Tengara S. et al. Intraepidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice. *J Dermatol Sci* 2007; 48 (2): 103—111.
- Besedovsky H., del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17: 64—102.
- Pincelli C., Marconi A. Autocrine nerve growth factor in human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2000; 22: 71—79.
- Slominski A., Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev* 2000; 21: 457—487.
- Arck P.C., Slominski A., Theoharides T.C. et al. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1697—1704.
- Botchkarev V.A., Yaar M., Peters E.M. et al. Neurotrophins in skin biology and pathology. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1719—1727.
- Harvima I.T., Nilsson G., Naukkarinen A. Role of mast cells and sensory nerves in skin inflammation. *G Ital Dermatol Venereol* 2010; 145: 195—204.
- Miyazaki Y., Satoh T., Nishioka K., Yokozeki H. STAT-6-mediated control of P-selectin by substance P and interleukin-4 in human dermal endothelial cells. *Am J Pathol* 2006; 169 (2): 697—707.
- Quinlan K.L., Song I.-S., Bunnett N.W. et al. Neuropeptide regulation of human dermal microvascular endothelial cell ICAM-1 expression and function. *Am J Physiol — Cell Physiol* 1998; 275: C1580—1590.
- Quinlan K.L., Song I.-S., Naik S.M. et al. VCAM-1 expression on human dermal microvascular endothelial cells is directly and specifically up-regulated by Substance P. *J Immunol* 1999; 162: 1656—1661.
- Viac J., Gueniche A., Doutremepuich J.D. et al. Substance P and keratinocyte activation markers: an in vitro approach. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 85—90.

37. Church M.K., el-Lati S., Caulfield J.P. Neuropeptide-induced secretion from human skin mast cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 94: 310—318.
38. Ansel J.C., Brown J.R., Payan D.G., Brown M.A. Substance P selectively activates TNF-alpha gene expression in murine mast cells. *J Immunol* 1993; 150: 4478—4485.
39. Roosterman D., Goerge T., Schneider S.W. et al. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol Rev* 2006; 86: 1309—1379.
40. Hosoi J., Murphy G.F., Egan C.L. et al. Regulation of Langerhans' cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature* 1993; 363: 159—163.
41. Asahina A., Moro O., Hosoi J. et al. Specific induction of cAMP in Langerhans' cells by calcitonin gene-related peptide: relevance to functional effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8323—8327.
42. Ding W., Stohl L., Wagner J.A. et al. Calcitonin gene-related peptide biases Langerhans cells towards Th2-type immunity. *J Immunol* 2008; 181 (9): 6020—6026.
43. Blennerhassett M.G., Tomioka M., Bienenstock J. Formation of contacts between mast cells and sympathetic neurons in vitro. *Cell Tissue Res* 1991; 265: 121—128.
44. Foster E.L., Simpson E.L., Fredrikson L.J. et al. Eosinophils increase neuron branching in human and murine skin in vitro. *PLoS ONE* 2011; 6 (7): e22029.
45. Altmayr F., Jusek G., Holzmann B. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide causes repression of tumor necrosis factor-transcription and suppression of ATF-2 promoter recruitment in toll-like receptor-stimulated dendritic cells. *J Biol Chem* 2010; 285 (6): 3525—3531.
46. de Mel S., Nordlind K., Holst M. et al. Polymorphisms in the serotonin transporter gene of patients with atopic dermatitis-association with personality traits related to high level of anxiety. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2012; 34 (3): 534—538.
47. Suto H., Matsuda H., Mitsuishi K. et al. NC/Nga mice: a mouse model for atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120: 70—75.
48. Vestergaard C., Yoneyama H., Matsushima K. The NC/Nga mouse: a model of atopic dermatitis. *Mol Med Today* 2000; 6: 209—210.
49. Matsuda H., Watanabe N., Geba G.P. et al. Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE-hyperproduction in NC/Nga mice. *Int Immunol* 1997; 9: 461—466.
50. Takubo M., Ueda Y., Yatsuzuka R. et al. Characteristics of scratching behavior induced by some chemical mediators in hairless mice. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 285—288.
51. Ohmura T., Hayashi T., Satoh Y. et al. Involvement of substance P in scratching behaviour in an atopic dermatitis model. *Eur J Pharmacol* 2004; 491 (2–3): 191—194.
52. Fortune D.G., Richards H.L., Griffiths C.E. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin* 2005; 23: 681—694.
53. Hashizume H., Horibe T., Ohshima A. et al. Anxiety accelerates T-helper 2-tilted immune responses in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2005;152 (6): 1161—1164.
54. Liezmann C., Klapp B., Peters E.M.J. Stress, atopy and allergy. A re-evaluation from psychoneuroimmunologic perspective. *Dermatoendocrinol* 2011; 3: 37—40.
55. Rasul A., El-Nour H., Blakely R.D. et al. Effect of chronic mild stress on serotonergic markers in the skin and brain of the NC/Nga atopic-like mouse strain. *Arch Dermatol Res* 2011; 303 (9): 625—633.
56. Albers K.M., Wright D.E., Davis B.M. Overexpression of nerve growth factor in epidermis of transgenic mice causes hypertrophy of the peripheral nervous system. *J Neurosci* 1994; 14: 1422—1432.
57. Crowley C., Spencer S.D., Nishimura M.C. et al. Mice lacking nerve growth factor display perinatal loss of sensory and sympathetic neurons yet develop basal forebrain cholinergic neurons. *Cell* 1994; 76: 1001—1011.
58. Tominaga M., Ozawa S., Ogawa H., Takamori K. A hypothetical mechanism of intraepidermal neurite formation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2007; 46: 199—210.
59. Tominaga M., Kamo A., Tengara S. et al. In vitro model for penetration of sensory nerve fibres on a Matrigel basement membrane: implications for possible application to intractable pruritus. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1028—1037.
60. Fujisawa H. Discovery of semaphoring receptors, neuropilin and plexin, and their functions in neural development. *J Neurobiol* 2004; 59: 24—33.
61. Nakamura F., Kalb R.G., Strittmatter S.M. Molecular basis of semaphorin-mediated axon guidance. *J Neurobiol* 2000; 44: 219—229.
62. Chang S.E., Han S.S., Jung H.J., Choi J.H. Neuropeptides and their receptors in psoriatic skin in relation to pruritus. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1272—1277.
63. Ikoma A. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: mechanisms and management of itch in atopic dermatitis. *J Pharmacol Sci* 2009; 110: 265—269.
64. Sugiura H., Omoto M., Hirota Y. et al. Density and fine structure of peripheral nerves in various skin lesions of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 125—131.
65. Szepletowski J.C., Reich A., Wiśnicka B. Itching in patients suffering from psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2002; 10: 221—226.
66. El-Nour H., Santos A., Nordin M. et al. Neuronal changes in psoriasis exacerbation. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009; 23 (11): 1240—1245.
67. Kawana S., Kato Y., Omi T. Efficacy of a 5-HT_{1a} receptor agonist in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35 (8): 835—840.
68. Zyllicz Z., Krajnik M., Sorge A.A., Costantini M. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 1105—1112.
69. Zyllicz Z., Smits C., Krajnik M. Paroxetine for pruritus in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 121—124.
70. Browning J., Combes B., Mayo M.J. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2736—2741.
71. Tefferi A., Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood* 2002; 99: 2627.
72. Duval A., Dubertret L. Aprepitant as an antipruritic agent? *N Engl J Med* 2009; 361: 1415—1416.
73. Ständer S., Siepmann D., Herrgott I. et al. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. *PLoS One* 2010; 5: e10968.